

病因病態医学講座／ゲノム科学・微生物学領域

1. 領域構成教職員・在職期間

教授	定 清直	平成18年10月～
准教授	千原 一泰	平成22年1月～（平成24年1月～現職）
講師（学内）	竹内 健司	平成 3年4月～（平成24年2月～現職）
特命助教	山内 翔太	平成25年12月～平成28年9月

2. 研究概要

研究概要

感染免疫応答の新たなメカニズムの解明

当研究室では感染免疫応答の新たな分子メカニズムを解明した。C型肝炎ウイルスのライフサイクルにおいてc-Ablがウイルスの粒子形成に関与することや、真菌感染センサー分子であるdectin-1刺激により、チロシンキナーゼSyk依存性にマスト細胞がTh2サイトカイン産生を行うことを世界ではじめて明らかにした。また免疫受容体のシグナル伝達アダプター分子3BP2の会合分子としてVav3を同定した。

1) 病原菌・宿主相互作用：病原菌に対する免疫応答に関わる宿主因子の研究

最新の研究から、Sykが獲得免疫応答の他にも多彩な機能を持つことが明らかになってきた。我々は、マスト細胞株RBL-2H3細胞が自然免疫受容体C型レクチンDectin-1を発現し、そのリガンドに反応してSykを活性化することを明らかにしてきた。予備実験を行ったところ、別のC型レクチンMincleが、RBL-2H3細胞に発現することを確認した。Mincleは結核菌細胞壁構成因子を認識し、Sykを活性化することが知られている。そこで、Sykを介するMincleのシグナル伝達機構と、マスト細胞の細胞応答について研究を行った。FcεRIγと会合できない変異型Mincleを作製し、野生型Mincleと変異型Mincleを安定発現する細胞株をそれぞれ作製した。これらの細胞株をMincleのリガンドで刺激したところ、野生型Mincle発現細胞株でFcεRIγおよびIgE受容体構成分子FcεRIβにチロシンリン酸化が認められ、Mincleと複合体を形成することを新たに見出した。（第一研究室）

2) ウイルス・宿主相互作用：C型肝炎ウイルスの増殖に関わる宿主因子の研究

ウイルス性疾患の病態を理解するには起因ウイルスの増殖機構とこれに関わる宿主因子、感染免疫応答を明らかにする必要がある。

我々は、肝炎・肝硬変・肝細胞癌の病原体であるC型肝炎ウイルスの増殖に関わるかもしれない宿主因子として、特に、チロシンキナーゼに興味を持っており、ウイルス増殖への影響を検討している。その結果、宿主チロシンキナーゼc-Ablによるウイルス蛋白質NS5Aのリン酸化がC型肝炎ウイルスの肝細胞での増殖に資することを見出した（J. Biol. Chem., 2015）。このため、c-Ablの分子標的阻害薬であり慢性骨髄性白血病の治療に用いられるイマチニブはこのウイルスの増殖を抑制する。このような研究を通じ、ウイルス性疾患の病態解明や治療法開発に繋げていければと考えている。（第二研究室）

キーワード

生化学、ウイルス学、シグナル伝達、Syk、C型レクチン、C型肝炎ウイルス、自然免疫

業績年の進捗状況

- 1) RBL-2H3細胞においてMincleがFcεRIγを介してSykを活性化し、細胞内蛋白質のチロシンリン酸化反応を促進することを見出した。MincleによるSykに依存した新たな感染免疫応答について解析を継続中である（論文投稿準備中）。
- 2) 宿主チロシンキナーゼc-Ablによるウイルス蛋白質NS5Aのリン酸化がC型肝炎ウイルスの肝細胞での増殖に資することを見出した（J. Biol. Chem. 誌に論文発表）。
- 3) 金沢医科大学の村松教授、旭川医科大学の谷口教授と共同で、ムスカリン受容体の細胞内局在と新たな役割についての共同研究を行った（Springer社出版の著書、FEBS Lett. 誌に論文発表）。

特色等

細胞外領域にmycタグを付加したC型レクチンMincleを安定発現するマスト細胞株を樹立した。この細胞株を使い、Mincleを抗myc抗体で架橋することでマスト細胞株を刺激する実験系を構築した。この実験系を用いて、結核菌の細胞壁構成因子を認識するMincleがマスト細胞でどのような役割を担うのか、Sykを介するチロシンリン酸化シグナルに焦点を当て分子レベルにおける解析を進めている。（第一研究室）
本研究室では、従来、チロシンキナーゼが関わるシグナル伝達機構の研究を精力的に行っており、これに関する研究資源の蓄積がある。この研究資源を利用し、本研究では、C型肝炎ウイルスが宿主チロシンキナーゼc-Ablを利用して増殖することとそのメカニズムを明らかにした。（第二研究室）

本学の理念との関係

我々の研究は大学の中期計画における「②-1 生体における分化・増殖などの情報伝達・制御機構、高次生体システムの発達・構築とその維持機構、及びそれらの異常の解明を通じ、生まれ、健やかに育ち、老いる過程に関する世界的に優れた研究を行う。」に該当する。

3. 研究実績

区分		編数	インパクトファクター（うち原著のみ）
		2015年分	2015年分
和文原著論文		0	—
英文論文	ファーストオーサー	1	4.573 (4.573)
	コレスポンディングオーサー	1	4.573 (4.573)
	その他	1	3.169 (3.169)
	合計	2	7.742 (7.742)

(A) 著書・論文等

(1) 英文：著書等

a. 著書

b. 著書（分担執筆）

1522001

I. Muramatsu, H. Yoshiki, K. Sada, J. Uwada, T. Taniguchi, T. Masuoka, M. Nishio: J. Myslivecek, J. Jakubik: Muscarinic Receptor: From Structure to Animal Models, Springer (Humana Press), 69–81, 20150914, ISBN: 978-1493928576

c. 編集・編集・監修

(2) 英文：論文等

a. 原著論文（審査有）

1522002

S. Yamauchi, K. Takeuchi, K. Chihara, X. Sun, C. Honjoh, H. Yoshiki, H. Hotta, K. Sada: Hepatitis C virus particle assembly involves phosphorylation of NS5A by the c-Abl tyrosine kinase, J Biol Chem, 290(36), 21857–21864, 20150904, DOI: 10.1074/jbc.M115.666859, #4.573

1522003

M. R. I. Khan, J. Uwada, T. Yazawa, M. T. Islam, S. M. Krug, M. Fromm, S. Karaki, Y. Suzuki, A. Kuwahara, H. Yoshiki, K. Sada, I. Muramatsu, A. S. M. Anisuzzaman, T. Taniguchi: Activation of muscarinic cholinergic receptor ameliorates tumor necrosis factor-α-induced barrier dysfunction in intestinal epithelial cells., FEBS Lett, 589(23), 3640–3647, 20151130, DOI: 10.1016/j.febslet.2015.10.029, #3.169

業績一覧

- b. 原著論文（審査無）
- c. 原著論文（総説）
- d. その他研究等実績（報告書を含む）
- e. 国際会議論文
- (3) 和文：著書等
 - a. 著書
 - b. 著書（分担執筆）
 - c. 編集・編集・監修
- (4) 和文：論文等
 - a. 原著論文（審査有）
 - b. 原著論文（審査無）
 - c. 総説
 - d. その他研究等実績（報告書を含む）
 - e. 国際会議論文
- (B) 学会発表等
 - (1) 国際学会
 - a. 招待・特別講演等
 - b. シンポジスト・パネリスト等
 - c. 一般講演（口演）
 - d. 一般講演（ポスター）
 - e. 一般講演
 - f. その他
 - (2) 国内学会（全国レベル）
 - a. 招待・特別講演等
 - b. シンポジスト・パネリスト等
 - c. 一般講演（口演）
 - d. 一般講演（ポスター）
 - 1522004 千原 一泰, 吉木 はつみ, 加藤 雄士, 本定 千知, 山内 翔太, 竹内 健司, 定 清直: アダプター蛋白質3BP2は分化したAML細胞においてSrc型チロシンキナーゼの活性化を促進する, BMB2015, 神戸市, 20151203
 - 1522005 本定 千知, 千原 一泰, 吉木 はつみ, 山内 翔太, 竹内 健司, 加藤 雄士, 飛田 征男, 岩野 正之, 石塚 全, 定 清直: マスト細胞におけるC型レクチンMincleの機能解析, BMB2015, 神戸市, 20151202
 - 1522006 山内 翔太, 竹内 健司, 千原 一泰, 孫 雪東, 本定 千知, 吉木 はつみ, 堀田 博, 定 清直: C型肝炎ウイルス粒子形成におけるNS5Aチロシンリン酸化の役割, 第63回日本ウイルス学会学術集会, 福岡市, 20151123
 - 1522007 山内 翔太, 竹内 健司, 千原 一泰, 孫 雪東, 本定 千知, 吉木 はつみ, 堀田 博, 定 清直: C型肝炎ウイルス粒子形成におけるc-Ablの役割, BMB2015, 神戸市, 20151202
 - e. 一般講演
 - f. その他
 - (3) 国内学会（地方レベル）
 - a. 招待・特別講演等
 - b. シンポジスト・パネリスト等
 - 1522008 山内 翔太, 竹内 健司, 千原 一泰, 孫 雪東, 本定 千知, 吉木 はつみ, 堀田 博, 定 清直: チロシンキナーゼによるHCV複製の制御機構, 日本生化学会北陸支部第33回大会, 病原性ウイルス・免疫応答研究の最前線, 富山市, 20150523
 - c. 一般講演（口演）
 - 1522009 本定 千知, 千原 一泰, 吉木 はつみ, 山内 翔太, 竹内 健司, 飛田 征男, 岩野 正之, 石塚 全, 定 清直: マスト細胞におけるC型レクチンMincleの機能解析, 日本生化学会北陸支部第33回大会, 富山市, 20150523
 - d. 一般講演（ポスター）
 - e. 一般講演
 - f. その他
 - (4) その他の研究会・集会
 - a. 招待・特別講演等
 - b. シンポジスト・パネリスト等
 - c. 一般講演（口演）
 - d. 一般講演（ポスター）
 - e. 一般講演
 - f. その他
 - 1522010 定 清直, 竹内 健司, 山内 翔太, 千原 一泰: 宿主チロシンキナーゼc-AblによるC型肝炎ウイルス増殖の促進, 平成27年度北陸陽内細菌研究会, 富山市, 20150711

(C) 特許等

区分	内容（発明の名称）	発明者又は考案者
----	-----------	----------

(D) その他業績

4. グラント取得

(A) 科研究費・研究助成金等

区分	プロジェクト名	研究課題名	代表者名	分担者名	期間（年度）	金額（配分額）
大学連携リーグ連携研究推進事業	県内大学等連携研究推進事業	魚類の2次リンパ器官の形成機構の解明	定 清直	竹内 健司, 宮台 俊明, 小高 智之	2015	210000

区分	研究種目	課題名	代表者名	分担者名	期間（年度）	金額（配分額）
文部科学省科学研究費補助金	若手研究 (B)	ウイルスタンパク質のチロシンリン酸化に着目したC型肝炎ウイルス増殖機構の解析	山内 翔太		2015	2080000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究 (C)	C型肝炎ウイルスによるB細胞チロシンキナーゼ活性制御の意義	定 清直	千原 一泰, 竹内 健司, 山内 翔太	2015	1690000
学内競争的資金	生命センター 学内共同研究等	食細胞におけるアダプター蛋白質3BP2の機能解析	千原 一泰		2015	200000

(B) 奨学寄附金

受入件数	1
受入金額	300000

5. その他の研究関連活動

(A) 学会開催等

区分	主催・共催の別	学会名	開催日	開催地
----	---------	-----	-----	-----

(B) 学会の実績

学会の名称	役職	氏名
日本生化学会	評議員	定 清直
日本感染症学会	評議員	定 清直
日本ウイルス学会	一般会員	定 清直
日本分子生物学会	一般会員	定 清直
米国免疫学会	一般会員	定 清直
日本細胞生物学会	一般会員	千原 一泰
日本分子生物学会	一般会員	千原 一泰
日本生化学会	一般会員	千原 一泰
日本分子生物学会	一般会員	竹内 健司
日本ウイルス学会	一般会員	竹内 健司

(C) 座長

国内学会 (全国レベル)	学会名	氏名
シンポジウム等	日本生化学会北陸支部第33回大会	定 清直